

Карлов В.А.¹, Беляев О.В.², Власов П.Н.¹, Жидкова И.А.¹, Волков И.В.³, Дмитренко Д.В.⁴,
 Карась А.Ю.⁵, Казенных Т.В.⁶, Мигуськина О.И.⁷, Москвичева А.В.⁸,
 Парамонова Е.Н.⁹, Пономарева И.В.¹⁰, Червяков А.В.¹¹

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²Медицинский центр неврологии, диагностики и лечения эпилепсии, Волгоград, Россия; ³Эпилептологический центр многопрофильной клиники «Сибнейромед», Новосибирск, Россия; ⁴Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁵Медицинский центр неврологии, диагностики и лечения эпилепсии, Саратов, Россия; ⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Россия; ⁷ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 11», Новосибирск, Россия; ⁸БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития Чувашии, Чебоксары, Россия; ⁹Центр эпилепсии, пароксизмальных состояний и нарушений сна, Новосибирск, Россия; ¹⁰МУЗ «Городская клиническая больница №4», Челябинск, Россия;

¹¹ФГБНУ «Научный центр неврологии» Москва, Россия

¹127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²400131, Волгоград, ул. Донецкая, 14; ³630091, Новосибирск, ул. Мичурина, 37; ⁴660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁵410054, Саратов, ул. Большая Садовая, 151/8; ⁶634014, Томск, ул. Алеутская, 4; ⁷630120, Новосибирск, ул. Танкистов, 23; ⁸428003, Чебоксары, ул. Гладкова, 27; ⁹630049, Новосибирск, Красный проспект, 186/1; ¹⁰454021, Челябинск, проспект Победы, 376в; ¹¹125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике

Целью исследования явилось обобщение российского опыта применения перампанела (ПЕР) в повседневной клинической практике, для чего ретроспективно оценивались результаты его применения в качестве препарата дополнительной терапии фокальных эпилепсий. Программа продолжается в настоящее время, поэтому в статье представлены предварительные результаты.

Пациенты и методы. В исследование вошли 52 пациента с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. Средний возраст составил $28,92 \pm 14,02$ года (небольшая часть пациентов не достигли возраста 12 лет), доля мужчин составила 56%, длительность заболевания свыше 10 лет — 69,2%, симптоматическая эпилепсия была у 76,9% с лобной (46,2%) и височной (44,2%) локализацией эпилептического очага. Большинству пациентов (71,2%) ПЕР назначался после трех предшествующих линий терапии. Исходная частота всех типов приступов составила $127,29 \pm 82,29$ в месяц; вторично-генерализованных — $6,72 \pm 1,90$ в месяц.

Результаты и обсуждение. После добавления к терапии ПЕР уже в течение первого месяца произошло достоверное снижение частоты всех типов приступов до $52,06 \pm 29,26$ в месяц (Sign test, $p=0,00001$), а вторично-генерализованных приступов — до $3,71 \pm 1,71$ (Sign test, $p=0,00001$). В подавляющем числе наблюдений длительность приема ПЕР составила более 6 мес. У 58% пациентов частота приступов снизилась более чем на 50% (респондеры). Отсутствие всех типов приступов отмечено у 8%, отсутствие только вторично-генерализованных приступов — у 31%. Нежелательные явления отмечены у 30,1% пациентов (агрессия — у 11,5% и сонливость — у 9,6%, остальные наблюдались реже). Доза ПЕР была снижена в связи с развитием побочных эффектов у 7 (13,5%) пациентов, у 4 (7,7%) пациентов ПЕР был отменен. Средняя доза ПЕР для взрослых пациентов составила всего 6 мг.

Ключевые слова: перампанел; фармакорезистентная фокальная/парциальная эпилепсия; эффективность; переносимость; безопасность; нежелательные явления; побочные эффекты.

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов; v_karlov@barnsly.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Беляев ОВ, Власов ПН и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(спецвыпуск 1):11–17.

Russian experience with perampanel in routine clinical practice

Karlov V.A.¹, Belyaev O.V.², Vlasov P.N.¹, Zhidkova I.A.¹, Volkov I.V.³, Dmitrenko D.V.⁴, Karas A.Yu.⁵, Kazennykh T.V.⁶, Miguskina O.I.⁷, Moskvicheva A.V.⁸, Paramonova E.N.⁹, Ponomareva I.V.¹⁰, Chervyakov A.V.¹¹

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Medical Center for Neurology and Epilepsy Diagnosis and Treatment, Volgograd, Russia;

³Epileptology Center, Sibneimed Multidisciplinary Clinic, Novosibirsk, Russia; ⁴Department of Medical Genetics and Clinical Neuropsychology, Institute of Postgraduate Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ⁵Medical Center for Neurology and Epilepsy Diagnosis and Treatment, Saratov, Russia; ⁶Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia; ⁷City Clinical Hospital Eleven, Novosibirsk, Russia; ⁸Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health and Social Development of Chuvashia, Cheboksary, Russia; ⁹Center for Epilepsy, Paroxysmal States, and Sleep Disorders, Novosibirsk, Russia; ¹⁰City Clinical Hospital Four, Chelyabinsk, Russia; ¹¹Neurology Research Center, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²14, Donetskaya St., Volgograd 400131; ³37, Michurin St., Novosibirsk 630091; ⁴1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ⁵151/8, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410054; ⁶4, Aleutskaya St., Tomsk 634014; ⁷23, Tankisty St., Novosibirsk 630120; ⁸27, Gladkov St., Cheboksary 428003; ⁹186/1, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630049; ¹⁰376v, Pobeda Prospect, Chelyabinsk 454021; ¹¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

Objective: to generalize the Russian experience with perampanel (PER) in routine clinical practice; to do this, the results of its use as an adjuvant partial epilepsy medication were retrospectively assessed. The study is still in progress now; therefore, the paper gives its preliminary results.

Patients and methods. The investigation included 52 patients with drug-resistant partial epilepsy. Their mean age was 28.92 ± 14.02 years (a small number of the patients had not attained the age of 12 years); the proportion of men was 56%; the disease duration was over 10 years (69.2%); symptomatic epilepsy was in 76.9% with an epileptic focus being in the frontal (46.2%) and temporal (44.2%) regions. PER was prescribed to the majority (71.2%) of patients after three previous therapy lines. The baseline monthly rates of all types of seizures were 127.29 ± 82.29 ; those of generalized seizures were 6.72 ± 1.90 .

Results and discussion. After addition of PER to therapy just within the first month, there was a significant reduction in the frequency of all types of seizures to 52.06 ± 29.26 per month (Sign test; $p = 0.00001$) and in that of secondary generalized seizures to 3.71 ± 1.71 (Sign test; $p = 0.00001$). The duration of PER administration was more than 6 months in the overwhelming majority of cases. In 58% of the patients, the frequency of seizures decreased by more than 50% (respondents). The lack of all types of seizures was noted in 8%; that of only secondary generalized seizures was in 31%. Adverse events were observed in 30.1% of the patients (aggression in 11.5% and somnolence in 9.6%; others were seen more rarely). The dose of PER was decreased because of side effects in 7 (13.5%) patients; the drug was discontinued in 4 (7.7%). The mean dose of PER for adults was as high as 6 mg.

Keywords: perampanel; drug-resistant focal/partial epilepsy; efficacy; tolerability; safety; adverse events; side effects.

Contact: Vladimir Alekseevich Karlov; v_karlov@barnsly.ru

For reference: Karlov VA, Belyaev OV, Vlasov PN et al. Russian experience with perampanel in routine clinical practice. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016; (Special Issue 1):11–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17>

Введение. Внедрение в клиническую практику за последние 25 лет около 15 новых противоэpileптических препаратов (ПЭП) существенно расширило наши терапевтические возможности эффективной фармакотерапии эпилепсии [1, 2]. Однако большинство препаратов новой генерации представляют собой химическую модификацию исходной молекулы ПЭП с улучшенными свойствами: бривараретам (производное леветираретама), эсикарбазепин (производное карбамазепина), ганаксолон (аналог прегненолона), вальпроатамид и сес-бутил-пропилацетамид (производные вальпроата). При этом, будучи производными от существующих, новейшие ПЭП являются качественно совершенно другими. Соответственно особый интерес представляют новые и новейшие разработки на основе вновь синтезированных молекул ПЭП, таких как перампанел и ретигабин. Перампанел (ПЕР; фэйкомпа) — 2-(2-оксо-1-фенил-5-пиридин-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензонитрила гидрат (4:3) — относится к новейшим ПЭП и является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона — в этом состоит уникальность

механизма его действия [3, 4]. Препарат показал свою эффективность в терапии как первично- [5], так и вторично-генерализованных и парциальных припадков [6]. К дополнительным положительным свойствам ПЕР относится однократный прием, что существенно упрощает его применение и повышает комплаентность [7]. Качественно новый механизм ПЕР, не похожий ни на один из ранее существовавших, позволяет рассчитывать на клинический эффект при добавлении его к любой исходной терапии. Опубликованные ранее данные по применению ПЕР у российских пациентов являлись частью международного исследования [8, 9].

Цель исследования — обобщение российского опыта применения ПЕР в повседневной клинической практике, для чего ретроспективно оценивались результаты его применения в качестве препарата дополнительной терапии фокальных эпилепсий. Программа продолжается в настоящее время, поэтому в статье представлены предварительные результаты.

Пациенты и методы. В исследование включались пациенты с фармакорезистентной фокальной эпилепсией по факту применения ПЕР в качестве дополнительного ПЭП.

Таблица 1. Основные показатели наблюдаемой группы пациентов (n=52)

Показатель	Значение
Демографические характеристики пациентов	
Средний возраст, годы (min–max)	29,0 (5–63)
<12 лет, n (%)	9 (13)
>12 лет, n (%)	43 (87)
Девочки, женщины, n (%)	23 (44,2)
Мальчики, мужчины n (%)	29 (55,8)
Характеристики заболевания	
Длительность заболевания, n (%):	
<5 лет	10 (19,3)
5–10 лет	6 (11,5)
>10 лет	36 (69,2)
Симптоматическая эпилепсия n (%)	40 (76,9)
Криптогенная эпилепсия n (%)	12 (23,1)
Локализация эпилептического очага, n (%):*	
лобная	24 (46,2)
височная	23 (44,2)
теменная	3 (5,8)
затылочная	1 (1,9)
не установлена	3 (5,8)

Примечание. * — имело место сочетание локализаций очага.

Дизайн исследования носил формат мультицентрового ретроспективного исследования. Эпилептологи из разных городов России (Москва, Волгоград, Казань, Красноярск, Новосибирск, Саратов, Томск, Чебоксары, Челябинск), многие из которых участвовали в международных клинических исследованиях 305, 306, 307 [10–12], заполняли специально разработанную анкету, включавшую данные о типах эпилептических припадков, их частоте, форме эпилепсии, длительности заболевания, предшествующей терапии, причинах, по которым терапия сменялась, текущей схеме приема ПЭП с дозировками, схеме индивидуальной титрации ПЕР, эффективности, дозе ПЕР, переносимости комбинированной терапии, оценке общего состояния здоровья, а также комментарий специалиста, заполнившего опросник. В анализ был включен весь представленный соавторами материал, невзирая на возрастные ограничения (препарат разрешен к применению начиная с возраста старше 12 лет, однако небольшая часть включенных в исследование пациентов не достигли этого возраста — см. табл. 1). Всего в исследование было включено 52 пациента.

Основные характеристики заболевания, предшествующей, сопутствующей терапии, ее эффективности и переносимости представлены в табл. 1–3.

Представленный материал свидетельствует о тяжелом течении заболевания, при котором оказались безуспешными предыдущие попытки лекарственной терапии. Средний возраст составил $28,9 \pm 14,02$ года, с абсолютным преобладанием числа пациентов в возрасте старше 12 лет — 87% (n=43). Лиц женского пола было 44,2% (n=23), мужского — соответственно 55,8% (n=29). Преобладающая длительность заболевания — свыше 10 лет 69,2% (n=36), по форме наиболее часто встречалась симптоматическая эпилепсия — 76,9% (n=40) с височной — 44,2% (n=23) и лобной — 46,2%

Таблица 2. Медиана (min–max) частоты приступов в течение 28 сут до назначения ПЕР

Тип приступов	Число пациентов	Исходная частота приступов
Простые парциальные без вторичной генерализации	12	11 (4–240)
Сложные парциальные без вторичной генерализации	26	11 (1–250)
Вторично-генерализованные	28	3,5 (1–50)
Сочетание парциальных и генерализованных приступов	8	13,3 (1–300)

Примечание. У 22 пациентов наблюдалось сочетание простых и сложных парциальных приступов, соответственно они попадали и в первую, и во вторую строку, поэтому общее число наблюдений оказалось больше 52.

Таблица 3. Проводимая терапия (n=52)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Число предшествующих курсов терапии:	
1	6 (11,5)
2	9 (17,3)
3–5	27 (52)
>5	10 (19,2)
Число сопутствующих ПЭП:	
1	4 (7,7)
2	23 (44,2)
3	20 (38,5)
4	5 (9,6)
Сопутствующие ПЭП:*	
ВК	30 (57,7)
ЛТД	13 (25)
ЛЕВ	13 (25)
ТПМ	10 (19)
КБЗ	8 (15)
ОКС	8 (15)
ЛСМ	4 (7,7)

Примечание. ВК — препараты вальпроевой кислоты, ЛТД — ламотриджин, ЛЕВ — левитирацетам, ТПМ — топирамат, КБЗ — карбамазепин, ОКС — окскарбазепин, ЛСМ — лакозамид. * — имело место одновременное применение перечисленных ПЭП.

(n=24) локализациями эпилептического очага. Медиана частоты отражала высокую активность заболевания; в частности, медиана частоты для вторично-генерализованных приступов составила 3,5 за исходные 4 нед до назначения ПЕР. В большинстве случаев исходная терапия проводилась тремя–пятью ПЭП (52%), максимальное число сопутствующих ПЭП (кроме ПЕР) было два (44,2%) или три (38,5%). У 50% пациентов предшествующая терапия была неэффективна, у 44,2% имело место сочетание неэффективности терапии и появление нежелательных явлений (НЯ), приводящих к отмене ПЭП. Основными сопутствующими препаратами были: ВК (57,7%), ЛТД (25%) и ЛЕВ (25%). Исходная частота всех типов приступов составила $127,29 \pm 82,29$ в месяц; вторично-генерализованных — $6,72 \pm 1,90$ приступа в месяц. Показатели медианы исходной частоты отражены в табл. 2.

Крайне тяжелое течение заболевания отмечено у каждого десятого пациента в проанализированной группе —

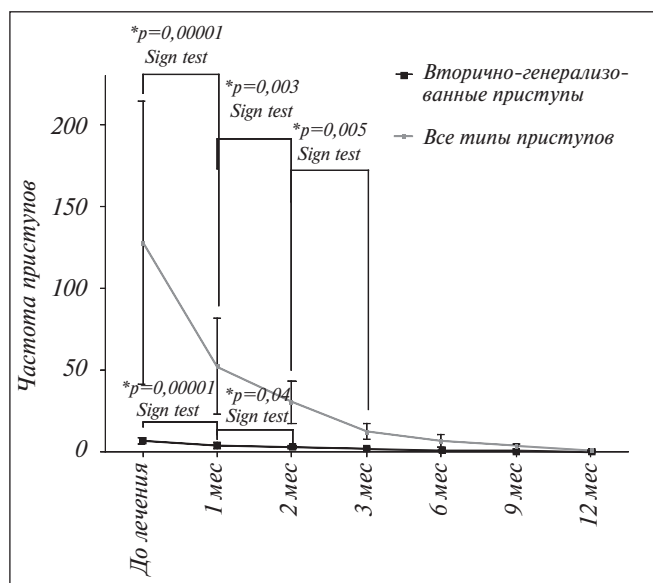


Рис. 1. Динамика частоты приступов

11,5% (n=6). Из них три пациента прошли обследование для проведения оперативного лечения, в результате двум пациентам в оперативном лечении отказано из-за полифокальности, а одной запланировано оперативное лечение. В эту подгруппу пациентов с крайне тяжелым течением заболевания также вошли три пациента с тяжелой формой детского церебрального паралича, ранее получавшие 4–7 схем противоэpileптической терапии.

Результаты. После введения ПЕР в схему терапии уже в течение первого месяца произошло достоверное снижение частоты всех типов приступов до $52,06 \pm 29,26$ в месяц (Sign test, $p=0,00001$), а вторично-генерализованных приступов — до $3,71 \pm 1,71$ в месяц (Sign test, $p=0,00001$). После второго месяца приема препарата частота еще более снижается: до $30,43 \pm 12,35$ приступа в месяц без дифференциации по типам приступов (Sign test, $p=0,003$), до $2,64 \pm 1,18$ вторично-генерализованного приступа (Sign test, $p=0,04$). В дальнейшем, вплоть до 12 мес после начала лечения, отмечалось снижение

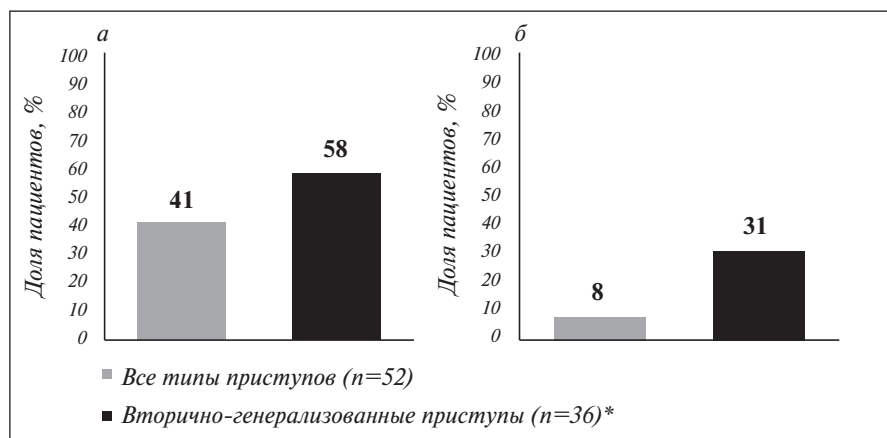


Рис. 2. Доля пациентов (%), ответивших на терапию ПЕР в комбинации с 1–4 ПЭП. а — доля пациентов со снижением частоты приступов на 50% и более; б — доля пациентов с полным отсутствием приступов. * — группа с вторично-генерализованными приступами включала пациентов с изолированными приступами (n=8) и с сочетанием вторично-генерализованных приступов с парциальными (n=28), см. табл. 2

Таблица 4. НЯ, развившиеся при лечении ПЕР

Характер НЯ	Число пациентов, n (%)
Общее число пациентов с НЯ	16 (30,1)
Агрессивность	6 (11,5)
Сонливость	5 (9,6)
Шаткость походки	3 (5,8)
Плаксивость	3 (5,8)
Снижение аппетита	2 (3,8)
Раздражительность	2 (3,8)
Заторможенность	2 (3,8)
Головокружение	2 (3,8)
Нервозность	1 (1,9)
Чувство жара	1 (1,9)
Страхи	1 (1,9)
Головная боль	1 (1,9)

Примечание. У одного пациента могло быть несколько НЯ, развившихся последовательно или одновременно.

частот приступов, но оно было не достоверным (рис. 1). При анализе эффективности применения ПЕР за 6 мес наблюдения удалось добиться полного прекращения всех типов приступов в 8% из выборки (n=52) и прекращения вторично-генерализованных приступов в 31% из выборки n=36 (рис. 2).

Среди НЯ, наряду с описанными ранее, выявлен достаточно высокий процент агрессивности (11,5%), которая была преходящей и во всех случаях потребовала снижения суточной дозировки ПЕР, однако ни в одном случае не была произведена отмена препарата. Другие НЯ встречались с незначительной частотой (сонливость — 9,6%, шаткость по-

ходки — 5,8%, плаксивость — 5,8%; все остальные: головокружение, снижение аппетита, раздражительность, заторможенность — отмечены с частотой <5%; табл. 4). Медиана последней эффективной дозы ПЕР из общей выборки (n=52) составила 6 мг/сут. Понижение суточной дозировки в связи с развитием НЯ было проведено в 13,5% случаев (n=7). У 4 (7,7%) пациентов ПЕР был отменен в связи с развитием заторможенности (n=2), снижением аппетита (n=1) и сонливостью (n=1). На фоне проводимой терапии качество жизни у 73% пациентов улучшилось, в 15,4% наблюдений — осталось без изменений. По опроснику о состоянии здоровья пациентов наивысший эффект был достигнут по таким показателям, как благополучие, настроение, энергичность (рис. 3).

Как видно из табл. 5, агрессивность регистрировалась только при симптоматической эпилепсии, в подавляющем большинстве случаев при суточной дозе ПЕР 8 мг; понижение ее до 6 мг позволило контролировать данное НЯ. Зависимости развития агрессии от возраста и приема сопутствующих ПЭП выявлено не было.

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании промежуточные результаты свидетельствуют о высокой перспективности применения ПЕР при эпилепсии. В группе с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на период 6 мес удалось добиться полного отсутствия припадков в 8% случаев ($n=4$), вторично-генерализованных судорожных припадков в 31% (у 11 из 36 пациентов с такими припадками). В настоящем исследовании показатели «свободы от приступов» практически идентичны опубликованным ранее: ремиссия всех типов приступов на период первого года получена в 5,3% случаев

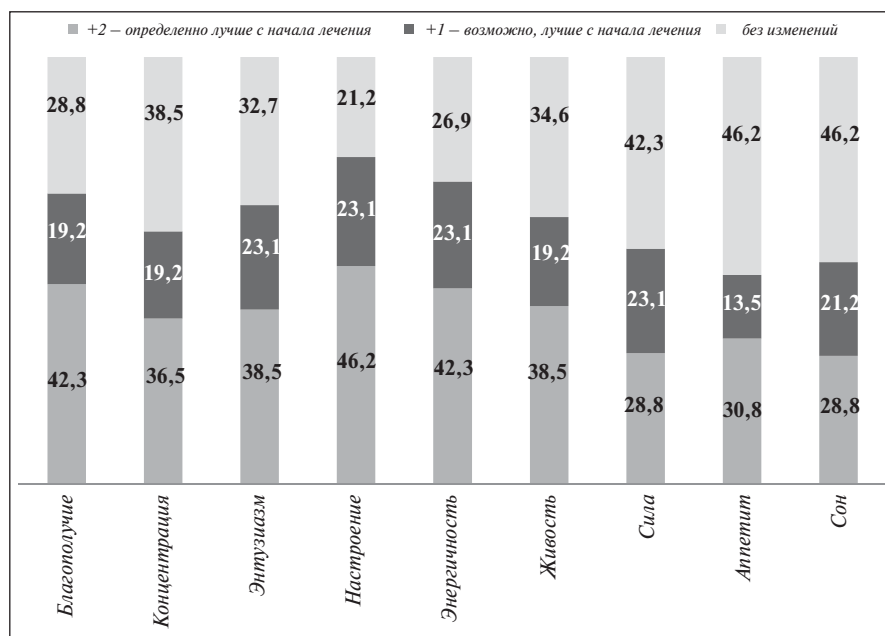


Рис. 3. Динамика показателей общего состояния здоровья ($n=52$): 73% пациентов отмечали улучшение качества жизни, у 15,4% пациентов качество жизни оставалось без изменений

Таблица 5. Характеристика группы пациентов ($n=6$), у которых во время лечения ПЕР наблюдалась агрессия

Диагноз	Возраст	Пол	Терапия (мг/сут)
Симптоматическая лобная эпилепсия	13	М	ВК (1050), ЛЕВ (4500), ЛСМ (300), ПЕР (6) — не менялась
То же	20	Ж	ЛЕВ (2000), ЛТД (200), ПЕР (8–2=6)
« «	36	М	ВК (1500), ЛТД (200), ПЕР (8–2=6)
Симптоматическая лобно-височная	27	М	ВК (1500), ПЕР (8–2=6)
Симптоматическая височная эпилепсия	50	Ж	ВК (1500), ТПМ (100), ПЕР (8–2=6)
То же	31	М	ВК (600), ЛСМ (200), ФБ 100, ПЕР (8–2=6)

Примечание. ФБ — фенobarбитал.

[12], а по результатам исследования B.J. Steinhoff и соавт. [13], приступы не регистрировались в 14% случаев. Также подтвержден максимальный эффект при применении ПЕР в отношении ВГСП (исследования 304, 305, 306, 307) [10–12, 14]. В открытой фазе исследования G.L. Krauss и соавт. [12] при фокальной эпилепсии к концу второго года применения ПЕР в качестве дополнительной терапии было достигнуто снижение частоты вторично-генерализованных судорожных припадков более чем на 90%. ПЕР оказался эффективным в терапии первично-генерализованных тонико-клонических припадков: за период поддерживающей терапии (в сроки с 23-й по 159-ю неделю исследования) удалось достигнуть свободы от генерализованных судорожных приступов в 30% наблюдений [5]. Медиана эффективной суточной дозы ПЕР в нашем исследовании составила 6 мг, что близко к опубликованному ранее 7,7 (4–15) мг [15]. Специально проведенный анализ не позволил выделить максимально эффективную комбинацию каких-либо ПЭП с ПЕР,

так как последний проявлял свои лечебные свойства независимо от сопутствующего ПЭП.

Отмена ПЕР проведена всего в 4 (7,7%) случаях в связи с развитием НЯ: заторможенность ($n=2$), снижение аппетита ($n=1$), сонливость ($n=1$). Как видно по характеру НЯ, они не были жизнеугрожающими, поэтому можно предположить, что истинными факторами, приведшими к отмене ПЕР, являлись высокая стоимость препарата, неуверенность пациента в его эффективности либо нежелание дальнейшего подбора терапии.

Настоящее исследование подтвердило хорошую переносимость ПЕР: НЯ были зарегистрированы всего в 30,1% наблюдений ($n=16$). Единственное НЯ, такое как агрессия, наблюдалось в 11,5% случаев ($n=6$), все остальные НЯ выявлялись с частотой <10%, среди которых наиболее частыми были сонливость (9,6%), шаткость походки (5,8%), плаксивость (5,8%). В целом процент НЯ в данном исследовании был меньше, чем в опубликованных ранее,

Таблица 6. Известные на настоящий момент фармакокинетические взаимодействия ПЕР и соответствующая врачебная тактика (по [19, 20])

Взаимодействие с ПЭП: влияние на ПЕР	Рекомендуемые действия
КБЗ, ОКС, ТПМ и фенитоин могут усиливать метаболизм ПЕР за счет действия на CYP3A4 и могут снижать концентрацию ПЕР в плазме крови	Дозу ПЕР следует подбирать исходя из клинического эффекта, независимо от сопутствующего применения других ПЭП. Если больному, находящемуся в стабильном состоянии на фоне применения ПЕР, нужно одновременно назначить активатор CYP3A4, то важно увеличить дозу ПЕР для поддержания его противосудорожного действия
ВК, зонисамид, клобазам, клоназепам, ЛТД, ЛЕВ, примидон и ФБ не влияют на фармакокинетику ПЕР	Коррекции дозы не требуется
Взаимодействие с ПЭП: влияние ПЕР	Рекомендуемые действия
ПЕР может усиливать выведение ВК, КБЗ, клобазама и ЛТД менее чем на 10%	Эти взаимодействия наблюдаются при дозе ПЕР 12 мг/сут. У большинства больных это небольшое изменение не имеет клинического значения
ПЕР может ослаблять выведение ОКС и увеличивать его концентрацию в плазме крови на 35%	Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно, так как концентрацию фармакологически активного метаболита ОКС — 10-гидроксикарбазепина — не измеряли
Взаимодействие с комбинированными пероральными контрацептивами (КПК)	Рекомендуемые действия
ПЕР в дозе 12 мг/сут при совместном применении с КПК снижает пик плазменной концентрации левоноргестрела на 40%. Фармакокинетика этинилэстрадиола не изменяется	В дозах 8 мг и меньше ПЕР не взаимодействует с КПК. При более высоких дозах ПЕР рекомендуется применять дополнительные негормональные методы контрацепции
КПК не влияют на фармакокинетику ПЕР	Коррекции дозы не требуется

вероятно, в связи с тем, что не было жесткого протокола, а при появлении минимальных признаков НЯ врач сразу же предпринимал необходимые действия: разъяснял пациенту необходимость приема препарата на ночь, в некоторых случаях временно снижал дозу ПЕР либо даже на несколько дней назначал схему приема ПЕР через день. Агрессивность, наблюдаемая у каждого десятого пациента, была преходящей, возникала при терапии в суточной дозировке 8 мг, и для ее коррекции ни в одном наблюдении не потребовалось отмены ПЕР. В подавляющем большинстве случаев она регрессировала при снижении суточной дозы до 6 мг. В проведенных ранее исследованиях зафиксирована агрессивность в качестве НЯ при применении ПЕР, преимущественно у подростков [16], в отличие от результатов, полученных в России, где только один пациент из шести был подростком (возможно, это было обусловлено немногочисленностью общего числа подростков в выборке). Данная подгруппа характеризовалась наличием симптоматической эпилепсии с лобно- или височнотемпальной локализацией эпилептического очага и отсутствием связи с приемом определенного ПЭП. Пятеро из шести пациентов с агрессией принимали ВК в составе политерапии, однако такие психиатрические побочные эффекты, как депрессия, психоз, раздражительность и/или эмоциональная лабильность, для пациентов, принимающих ВК, не характерны [17]. Учитывая высокий процент данного НЯ, рекомендуется целенаправленно собирать анамнез о наличии психических/поведенческих проблем у пациента в прошлом и обращать на них повышенное внимание: активно отслеживать возможные проявления агрессии.

В целом пациенты очень положительно оценивали применение ПЕР в составе комплексной терапии: у 73% качество жизни улучшилось, а у 15,4% — осталось без измене-

ний. В заполненных анкетах больные эпилепсией отметили улучшение настроения, чувство благополучия, прилив энергии. Пациенты не отметили влияния ПЕР на когнитивные функции, что согласуется с результатами исследования K.J. Meador и соавт. [18], в котором было показано минимальное влияние ПЕР на когнитивные функции по сравнению с плацебо.

Практикующему врачу следует обратить внимание на то, что таблетка ПЕР проглатывается целиком: ее нельзя делить, разжевывать. ПЕР принимают внутрь 1 раз в сутки перед сном независимо от приема пищи. Стартовая доза составляет 2 мг/сут, еженедельное увеличение дозы — 2 мг. При достижении 4 мг следует выждать определенное время: возможно, дозировки 4 мг будет достаточно, как это неоднократно наблюдалось. При необходимости дозу можно увеличивать медленнее — 1 раз в 2 нед. В некоторых случаях мы практиковали периодический прием ПЕР через день, так как средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 105 ч. Максимальная доза ПЕР в составе комплексной терапии — 12 мг/сут. Следует знать особенности совместного применения ПЕР с ПЭП — индукторами системы цитохрома P450: в таком случае средний период полувыведения снижается до 25 ч. Учитывая то обстоятельство, что ПЕР метаболизируется изоферментом CYP3A4, соответственно на его фармакокинетику будут оказывать влияние КБЗ, ОКС, фенитоин и ТПМ. Однако классические ферментиндукторы, такие как ФБ и примидон, при совместном применении с ПЕР не снижают его концентрацию в крови [19, 20]. Известные на настоящий момент фармакокинетические взаимодействия ПЕР отражены в табл. 6.

Таким образом, ПЕР оказался эффективен при лечении резистентных форм фокальной эпилепсии, снижая частоту приступов в среднем на 76% ко второму месяцу лече-

ния. Препарат оказывал терапевтическое действие при всех типах парциальных приступов, с максимальной эффективностью при вторично-генерализованных судорожных припадках. Наряду с хорошим клиническим эффектом ПЕР продемонстрировал вполне удовлетворительный и предсказуемый профиль безопасности. Известно, что при фармако-резистентности обычно применяется комбинированная терапия, соответственно потенциально повышается риск развития НЯ, особенно нейротоксичности, при сходном механизме действия ПЭП. Применение в этой ситуации новейших ПЭП, механизмы которых качественно отличаются от применявшихся ранее, позволяет индивидуализировать

фармакотерапию. Эти препараты имеют высокие перспективы применения в особых группах пациентов (по возрасту, полу, сопутствующей соматической патологии и др.). Применение ПЕР в реальной клинической практике показало, что после дозы 4 мг следует оценить его эффективность, а дальнейшая титрация может осуществляться медленнее в 2 раза и более. Настоящее исследование показало, что в ситуации, когда врач волен в выборе дозы и скорости титрования, эффективность ПЕР была сопоставимой с опубликованными ранее результатами исследований, а переносимость — существенно лучше. Средняя доза ПЕР для взрослых пациентов составила всего 6 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА. Фармакорезистентность и толерантность. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. С. 667-76 [Karlov VA. Pharmacoresistance and tolerance. In: *Epilepsiya u detei i vzroslykh muzhchin i zhenshchin* [Epilepsy in children and adult men and women]. Moscow: Medicina; 2010. P. 667-76].
2. Авакян ГН. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация терапии фокальных эпилепсий. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(1):3-5 [Avakyan GN. The epidemiology of epilepsy and optimization of therapy of focal epilepsy. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;(1):3-5 (In Russ.)].
3. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011;11:56-63. doi: 10.5698/1535-7511-11.2.56
4. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1331-40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x
5. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology*. 2015;85:1-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930
6. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;54(8):1481-9. doi: 10.1111/epi.12212
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения от 29.06.2015. Файкомпа®. Регистрационный номер: ЛП-002200. Международное непатентованное название: Перампанел [Instructions for use of the drug for medical use from 06/29/2015. Faykompa®. Registration number: PL-002200. International nonproprietary name: Perampanel].
8. Белоусова ЕД. Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительного препарата у подростков с резистентной парциальной эпилепсией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Российской Федерации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(1):27-33 [Belousova ED. Efficacy and tolerability perampanel as an additional medication in adolescents with refractory partial epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in the Russian Federation. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;(1):27-33 (In Russ.)].
9. Власов ПН. Эффективность и переносимость: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого и продленного открытого исследования оценки долговременной безопасности и эффективности перампанела в РФ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(1):10-2 [Vlasov PN. Efficacy and tolerability: results of a double-blind, placebo-controlled, and extended open study evaluating the long-term safety and efficacy perampanel in Russia. *Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;(1): 10-2 (In Russ.)].
10. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54(1):117-125.
11. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78:1408-15. doi: 10.1212/WNL.0b013e318254473a
12. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. 2014;55:1058-68. doi: 10.1111/epi.12643
13. Steinhoff BJ, Bacher M, Bast T, et al. First clinical experiences with perampanel — the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia*. 2014;55 (Suppl 1):16-8. doi: 10.1111/epi.12492
14. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54:117-25. doi: 10.1111/j.15281167.2012.03638.x
15. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014;108:986-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.03.015
16. Renroe B, Yang H, Williams B. Interim efficacy and safety analysis of adjunctive perampanel in the adolescent population from the extension phase of 3 double-blind, placebo-controlled phase 3 (core) studies in patients with refractory partial-onset seizures. 42nd Annual Meeting of the Child Neurology Society; 30 Oct-2 Nov 2013; Austin, TX, USA, 2013.
17. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013;54(1):199-203. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x
18. Meador KJ, Yang H, Pina-Garza JE, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*. 2016;57(2):243-51. doi: 10.1111/epi.13279
19. Patsalos PN. Drug Interactions With the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) — Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet*. 2013a;(52):927-66. doi: 10.1007/s40262-013-0087-0
20. Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer antiepileptic drugs (AEDs) — Part 2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs and Drugs Used to Treat Non-epilepsy Disorders. *Clin Pharmacokinet*. 2013b;52:1045-61. doi: 10.1007/s40262-013-0088-z

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

В настоящей статье приводятся данные о применении лекарственного препарата по незарегистрированным показаниям (не содержащимся в зарегистрированной инструкции по применению). Эти данные являются результатом научных исследований авторов статьи и приводятся исключительно для целей обмена научными знаниями. ООО «Эйсай» не занимается и ни в какой мере не способствует продвижению или применению лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям.